

MESTRADO INTEGRADO  
MEDICINA

# Transplante nas metástases hepáticas do carcinoma colorretal

Fátima Catarina Gomes da Costa

**M**

2018



Dissertação de Mestrado - Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade  
do Porto

# Transplante nas metástases hepáticas do carcinoma colorretal

maio de 2018

Autora: Fátima Catarina Gomes da Costa, Estudante do 6.º ano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.

Correspondência: catarina-gc@hotmail.com

Orientadora: Mestre Donzília da Conceição Sousa da Silva, Assistente Hospitalar Graduada de Cirurgia Geral da Unidade Hépato-biliar e Pancreática do Centro Hospitalar Universitário do Porto, Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.

Porto, maio de 2018

Fátima Catarina Gomes da Costa

Fátima Catarina Gomes da Costa

Donzília da Conceição Sousa da Silva

Donzília da Conceição Sousa Silva

## **Dedicatória**

Dedico esta dissertação aos meus pais e irmão, por sempre me apoiarem e acreditarem em mim, e às minhas amigas pelo apoio e pela partilha de experiências vividas ao longo destes seis anos.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar quero agradecer à Dr.<sup>a</sup> Donzília, por ter aceite ser minha orientadora, por toda a ajuda e apoio ao longo da elaboração desta dissertação e por ter despertado em mim o gosto pela Cirurgia, desde o primeiro dia de aulas.

Agradeço também à minha amiga Patrícia Meireles, pela ajuda e correção do *abstract*.

## Resumo

O carcinoma colorretal, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é o terceiro cancro mais comum no sexo masculino e o segundo no sexo feminino. Apesar da alta taxa de incidência, o carcinoma colorretal tem uma baixa taxa de mortalidade, quando comparado com outros tipos de cancro (cerca de 8,5% segundo estatísticas de 2012 da OMS).

Cerca de 50% dos pacientes com carcinoma colorretal desenvolvem metástases, sendo o fígado e o pulmão os locais mais frequentemente afetados. O tratamento cirúrgico é o único potencialmente curativo. Se as metástases hepáticas são potencialmente ressecáveis, o tratamento preconizado pode ser cirurgia das metástases *ab initio*, com abordagem síncrona ou diferida (terapêutica inversa) do tumor primário, seguida de quimioterapia adjuvante. Outra abordagem possível será quimioterapia neoadjuvante, seguida de cirurgia de ressecção do tumor e das metástases (síncrona ou em dois tempos), com quimioterapia adjuvante, posteriormente. No caso de metástases não ressecáveis devido a um volume hepático remanescente insuficiente, pode ser utilizada a embolização da veia porta para promover o crescimento da área do fígado que não irá ser removida, tornando assim viável a ressecção da área hepática atingida pelo tumor. Outra opção seria a ablação por radiofrequência seguida de ressecção hepática. No entanto, existem ainda muitos pacientes que continuam a ter doença não ressecável e, por isso, apresentam um pior prognóstico, pois o único tratamento disponível é sintomático ou paliativo.

A existência de metástases hepáticas de carcinoma colorretal é considerada uma contraindicação absoluta para o transplante hepático. Estudos recentes, efetuados por um grupo de trabalho norueguês, que realizou transplantes hepáticos em doentes com metástases hepáticas não ressecáveis de carcinoma colorretal, demonstraram resultados promissores no aumento da sobrevivência destes pacientes.

O objetivo desta revisão bibliográfica é analisar a literatura existente acerca deste tema tão inovador e imensamente atual, estudar as principais indicações e contraindicações para este tipo de procedimento, abordar o procedimento em si, assim como a avaliação prévia dos candidatos, e analisar o impacto na sobrevivência e na qualidade de vida dos pacientes. A pesquisa bibliográfica foi realizada recorrendo ao Pubmed, utilizando frases de pesquisa e fórmula de palavras MeSH, e selecionando diversos estudos e artigos científicos publicados entre 2000 e 2017, procurando conjugar e sumarizar as informações mais atuais e relevantes acerca deste tema.

Palavras-Chave: Liver Transplantation, Colorectal Neoplasms, Hepatectomy, Colorectal Metastases

# Abstract

According to World Health Organization (WHO), colorectal cancer is the third most common cancer in men and the second in women. Despite the high incidence rate, colorectal cancer has a low mortality rate when compared to other types of cancer (about 8,5% according to 2012 WHO statistics).

About 50% of patients will develop metastatic disease being liver and lungs the most frequently affected sites. Surgical treatment is the only approach with curative potential. If the metastases are potentially resectable, the recommended treatment is surgery *ab initio*, with synchronous or deferred (reverse therapy) approach of the primary tumor, followed by adjuvant chemotherapy. Another possible approach is neoadjuvant chemotherapy, followed by tumor resection and metastases surgery (synchronous or in two stages), with posterior adjuvant chemotherapy. In the case of non-resectable metastases due to insufficient remaining hepatic volume, the embolization of the portal vein may be used to promote growth of the liver area that will not be removed, thereby making resection of the hepatic area affected by the tumor feasible. Another option would be radiofrequency ablation followed by hepatic resection. However, there are still many patients who continue to have unresectable disease and, therefore, have a worse prognosis, since the only available treatment is symptomatic or palliative.

The existence of liver metastases of colorectal carcinoma is considered an absolute contraindication for liver transplantation. Recent studies conducted by a Norwegian working group that performed liver transplants in patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma, have shown promising results in increasing the survival of these patients.

The aim of this bibliographic review is to analyse the literature on this innovative and immensely current subject, to study the main indications and contraindications for this type of procedure, to approach the procedure itself, as well as the previous evaluation of the candidates, and to analyse the impact on survival and quality of life of patients. The bibliographic research was carried out using Pubmed, using MeSH word search and word phrases, and selecting several studies and scientific articles published between 2000 and 2017, seeking to combine and summarize the most current and relevant information on this topic.

Key-Words: Liver Transplantation, Colorectal Neoplasms, Hepatectomy, Colorectal Metastases

## Lista de Abreviaturas

- AVC- Acidente vascular cerebral
- CCR- Carcinoma colorretal
- CEA – Antígeno carcino-embrionário
- DEBIRI - Quimioembolização com irinotecano
- ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*
- EUA- Estados Unidos da América
- FLOX - Quimioterapia sistêmica com fluorouracilo e oxaliplatina
- FOLFIRI - Quimioterapia sistêmica com leucovorina, fluorouracilo e irinotecano
- FOLFOX – Quimioterapia sistêmica com leucovorina, fluorouracilo e oxaliplatina
- FOLFOXIRI - Quimioterapia sistêmica com leucovorina, fluorouracilo, oxaliplatina e irinotecano
- HLA – Antígeno Leucocitário Humano
- INR– Razão Normalizada Internacional
- IV – Intravenoso
- KRAS – *Kristen rat sarcoma viral oncogene homolog*
- MASA – Mutant allele-specific amplification
- MELD - Model for End-Stage Liver Disease
- NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*
- PET – Tomografia por emissão de positrões
- RFA - ablação por radiofrequência
- SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- TC- Tomografia computadorizada
- TC TAP- Tomografia computadorizada torácica, abdominal e pélvica
- TGO- Transaminase glutâmico oxalacética
- TGP- Transaminase glutâmico pirúvica
- vs - *Versus*
- XELOX - Quimioterapia sistêmica com capecitabina e oxaliplatina



# Índice

Agradecimentos .....	i
Resumo .....	ii
Abstract .....	iii
Lista de Abreviaturas .....	iv
Introdução .....	1
Métodos .....	2
Tratamento das Metástases do Carcinoma Colorretal .....	3
Tratamento não cirúrgico .....	3
Ablação tumoral .....	3
Embolização transarterial .....	4
Radioterapia .....	4
Radioterapia estereotáxica .....	4
Radioterapia interna seletiva .....	4
Tratamento Cirúrgico .....	5
Transplante Hepático .....	7
Terapêutica Imunossupressora .....	9
Glucocorticoides .....	9
Inibidores da calcineurina .....	9
Anti-metabolitos .....	9
Inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) .....	10
Anticorpos .....	10
Transplante hepático como tratamento das metástases hepáticas do CCR ....	11
Estudo SECA <sup>35</sup> .....	12
Quimioterapia vs Transplante .....	13
Seleção dos candidatos a transplante .....	14
Escolha do fígado para transplante .....	15
Conclusão .....	17
Referências Bibliográficas .....	18

## Índice de tabelas

Tabela I – Score MELD .....	8
-----------------------------	---

# Introdução

A disseminação hepática do carcinoma colorretal é uma realidade atual. Nos EUA, cerca de 14-18% dos pacientes com CCR têm doença metastática na altura do diagnóstico e 10-25% são diagnosticados aquando da resseção do tumor primário. Estes números aumentam para 35% quando se utilizam a TC ou a ecografia como técnicas de rastreio<sup>1</sup>. Se não se tratar o carcinoma colorretal, estima-se que cerca de 70% dos pacientes irão desenvolver metástases hepáticas.<sup>1</sup> Apesar dos avanços no diagnóstico precoce, nos novos esquemas de quimioterapia e nas melhorias da radioterapia e técnicas cirúrgicas, verifica-se que os pacientes já com metástases têm mau prognóstico. Muitas das vezes, estes pacientes não são candidatos a cirurgia, quer devido à localização, tamanho e quantidade das metástases hepáticas, quer pela existência prévia de doença hepática, por isso, torna-se pertinente a busca de novos métodos de tratamento, nomeadamente o transplante hepático.

Esta dissertação pretende explorar esta nova abordagem da doença, expondo, primeiramente, uma breve apresentação das técnicas utilizadas atualmente para o tratamento de metástases hepáticas do carcinoma colorretal, seguida de uma breve revisão acerca do transplante hepático, suas indicações e contraindicações e, por fim, rever a literatura existente acerca do transplante hepático como forma de tratamento das metástases do carcinoma colorretal, estudando as principais indicações e contraindicações, assim como outros aspetos pertinentes para este tipo de procedimento, analisando o impacto na sobrevivência e na qualidade de vida dos pacientes.

## **Métodos**

A realização deste artigo de revisão conta com um levantamento de vários artigos científicos, relacionados com esta temática, da base de dados PubMed. A recolha de informação foi realizada entre os meses de agosto de 2017 e março de 2018, tendo incluído as seguintes palavras-chave: Liver Transplantation, Colorectal Neoplasms, Hepatectomy, Colorectal Metastases.

Os artigos foram selecionados ou excluídos conforme a pertinência do seu conteúdo para a presente dissertação.

Foram maioritariamente utilizados artigos escritos em inglês, publicados entre 2000 e 2017. A pesquisa incluiu também artigos presentes nas referências bibliográficas de artigos primeiramente analisados. Foi dada preferência a artigos originais.

# Tratamento das Metástases do Carcinoma Colorretal

## ***Tratamento não cirúrgico***

O tratamento cirúrgico é o tratamento de primeira linha para as metástases isoladas do CCR. No entanto, para os casos que não são candidatos a cirurgia de ressecção potencialmente curativa, nomeadamente por causa do tamanho do tumor, localização do mesmo, multifocalidade ou reserva hepática inadequada, existem outras opções tais como a quimioterapia sistémica ou o tratamento regional recorrendo a quimioembolização local através da artéria hepática, radioterapia interna seletiva usando ítrio ou microesferas e ablação tumoral regional (coagulação hipertérmica ou através de radiofrequência). O tratamento regional tem um bom resultado no controlo local das metástases.

### **Ablação tumoral**

A ablação consiste na coagulação hipertérmica por ondas de radiofrequência, laser ou micro-ondas, causando necrose dos tecidos.

A ablação por radiofrequência (RFA) no tratamento dos doentes com metástases hepáticas do carcinoma colorretal permanece controversa, particularmente naqueles que apresentam também envolvimento extra-hepático. É considerada uma opção de tratamento nos doentes com metástases isoladas potencialmente ressecáveis com  $\leq 5$  cm e que não são candidatos cirúrgicos. Pode ser realizada por via aberta, laparoscópica ou percutânea, sendo que a via aberta é a que apresenta menor taxa de recorrência local.<sup>2,3</sup> Os melhores resultados são obtidos em pacientes com metástases solitárias ou poucas metástases, com  $\leq 3$  cm, contrastando com aqueles nos quais o tamanho do tumor é maior, particularmente quando  $\geq 5$  cm<sup>4</sup>. A RFA pode ser combinada com quimioterapia sistémica, apresentando resultados superiores aos da ablação isoladamente: sobrevivência mediana de 45,6 meses no tratamento combinado, comparada com sobrevivência de 40,5 meses com RFA isolada. As taxas de recorrência local também foram menores no tratamento combinado (65%) quando comparado com RFA isolada (82%), no entanto as taxas de recorrência extra-hepática foram superiores (35% *versus* 14%)<sup>5</sup>. As possíveis complicações da RFA são a trombose da veia porta, a formação de abscesso hepático ou hematoma subcapsular, o surgimento de derrame pleural, pneumotórax ou hemoperitонеu, o desenvolvimento de hipoxemia, as queimaduras da pele,

insuficiência renal aguda, a disseminação tumoral no trajeto da agulha (quando RFA percutânea) e a morte (em menos de 2% dos casos<sup>6</sup>).

A ablação por micro-ondas ou laser permite destruir as lesões por necrose e, ao mesmo tempo, coagular as margens, evitando hemorragia. Não existem muitos estudos, a não ser na Ásia<sup>7</sup>, no entanto, segundo os estudos existentes, parece ter uma taxa de sucesso semelhante à ressecção hepática<sup>8</sup>.

### **Embolização transarterial**

A embolização transarterial pode ser realizada com ou sem quimioterapia. Um estudo italiano de 2013 comparou os resultados da quimioembolização com irinotecano (DEBIRI), com a quimioterapia sistêmica com irinotecano, leucovorin e fluorouracilo (FOLFIRI). Constatou-se que o grupo de DEBIRI teve uma sobrevivência global superior ao grupo do FOLFIRI (mais sete meses), assim como um tempo de progressão extra-hepática superior (mais quatro meses)<sup>9</sup>.

### **Radioterapia**

A radioterapia externa não está recomendada devido à baixa tolerância do parênquima hepático às radiações: a dose máxima que o parênquima poderia suportar seria de 35 Gy no entanto, para surtir efeito, a radiação teria de ser de 70 Gy.

### **Radioterapia estereotática**

A radioterapia estereotática consiste na radiação direcionada ao tumor, reduzindo assim a dose de radiação que atinge os tecidos adjacentes. Num estudo realizado em 2015, a taxa de controlo local da doença foi de 91% ao fim de 2 anos, sendo a sobrevivência média estimada de 29,2 meses nos pacientes submetidos a este tipo de radioterapia<sup>10</sup>.

### **Radioterapia interna seletiva**

Através do ramo da artéria hepática, que alimenta o tumor, é possível colocar microesferas com isótopos radioativos (<sup>131</sup>-lipiodol marcado ou ítrio 90), que se irão alojar na vasculatura arteriolar circundante ao tumor, libertando doses altas de radiação nessa área. A radioterapia interna seletiva, combinada com quimioterapia intra-hepática com floxuridina parece apresentar melhores taxas de resposta, melhor sobrevivência e maior tempo de progressão<sup>11</sup>. Não deve ser realizada se exposição prévia a radioterapia com <sup>99m</sup>Tc ou tratamento anterior com radioterapia hepática, se reserva hepática limitada, na presença de aumento irreversível da bilirrubina sérica ou quando há compromisso da veia porta<sup>12</sup>.

## ***Tratamento Cirúrgico***

Como referido anteriormente, o tratamento cirúrgico é o tratamento de eleição, quando possível, visto que tem potencial curativo. Em vários estudos, nos quais foi realizada ressecção das metástases, a sobrevivência livre da doença aos 5 anos variou de 24-58% e a mortalidade cirúrgica foi, em geral, inferior a 5%.<sup>13</sup> Alguns pacientes com doença inicialmente irresssecável, podem tornar-se potenciais candidatos à ressecção cirúrgica após quimioterapia neoadjuvante.

Habitualmente a maioria dos cirurgiões considera que a doença é ressecável quando o tumor pode ser ressecado completamente, deixando reserva hepática adequada. Para avaliar a ressecabilidade das lesões são utilizados meios complementares de diagnóstico como a PET e a TC. O paciente é elegível para ressecção quando não há evidência radiológica de envolvimento da artéria hepática comum pelo tumor, não há envolvimento dos canais biliares principais, da veia porta ou dos vasos linfáticos celíacos ou para-aórticos e nas situações em que a doença atinge menos de 70% do tecido hepático ou menos de 6 segmentos hepáticos.<sup>14, 15</sup> Outra das condições para que se realize cirurgia é não haver locais de doença extra-hepáticos irresssecáveis, bem como ter sido feita cirurgia curativa de remoção do tumor primário (exceto se se optar pela terapêutica inversa).<sup>16</sup> A cirurgia síncrona de remoção de outras metástases extra-hepáticas, mais comumente pulmão e ovários, está associada a um aumento da sobrevivência a longo prazo.<sup>17</sup>

A primeira abordagem nos pacientes que preenchem os critérios anteriores e que são considerados de baixo risco, ou seja, apresentam menos de quatro lesões e têm apenas metastização hepática, deve ser a cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante. No caso dos pacientes considerados de alto risco, isto é, aqueles que apresentam lesões marginalmente ressecáveis ou mesmo lesões irresssecáveis, deve ser realizada quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia.

A duração da quimioterapia neoadjuvante deve ser limitada, sendo necessária reavaliação imagiológica a cada seis semanas de quimioterapia. A cirurgia deve ser realizada logo que as lesões se tornem claramente ressecáveis, no entanto, tendo em conta a possível toxicidade imposta pela quimioterapia, a cirurgia não deve ser realizada antes das quatro semanas após o término da mesma ou das seis a oito semanas se no esquema foi utilizado bevacizumab. Os efeitos tóxicos da quimioterapia incluem: síndrome de obstrução sinusoidal (semelhante a doença veno-oclusiva) em pacientes com esquemas de quimioterapia que incluem oxaliplatina<sup>18</sup>; hiperplasia nodular regenerativa quando utilizada oxaliplatina com fluorouracilo<sup>19</sup>; esteatose e esteato-hepatite se utilizado o irinotecano<sup>20,21</sup>; eventos tromboembólicos,

como AVC, perfuração intestinal e hemorragia quando adicionado o bevacizumab aos esquemas baseados em irinotecano ou oxaliplatina.<sup>22</sup>

Os esquemas de quimioterapia neoadjuvante recomendados pela NCCN são: FOLFOX, FOLFIRI ouXELOX com ou sem bevacizumab, FOLFIRI ou FOLFOX associado ou não ao panitumumab ou FOLFIRI com ou sem cetuximab (nos casos em que o CCR não tem mutação KRAS), FOLFOXIRI associado ou não ao bevacizumab ou FOLFIRI ou irinotecano com ou sem bevacizumab ou FOLFIRI ou irinotecano associado ao cetuximab ou ao panitumumab (se KRAS não mutado).<sup>23</sup>

Se a ressecção das metástases for incompleta, podem ser utilizadas estratégias de tratamento locais tais como RFA (já mencionada anteriormente).

Após a ressecção das metástases os pacientes devem ser submetidos a quimioterapia adjuvante durante, pelo menos, seis meses, sendo que os esquemas recomendados são FOLFOX ouXELOX<sup>23</sup>.

O fígado é o principal local de recorrência, e único, em cerca de 35-40% dos casos<sup>24</sup> por isso, deve ser feita vigilância regular com: medição dos níveis de CEA a cada três a seis meses por dois anos e depois a cada seis meses por mais três anos; TC TAP a cada três a seis meses por dois anos e depois a cada seis a doze meses num total de cinco anos; colonoscopia após um ano, se não houver adenoma avançado repetir após três anos e depois em cinco anos; se adenoma, repetir após um ano.<sup>23</sup>

# Transplante Hepático

Os pioneiros na transplantação hepática foram, na década de 60, Thomas Starzl na Universidade do Colorado, nos EUA e, posteriormente, Roy Calne na Universidade de Cambridge, no Reino Unido. Atualmente é realizado em todo o mundo e a sobrevivência dos pacientes transplantados tem aumentado, devido à melhoria da técnica e aos avanços na terapêutica imunossupressora.<sup>25</sup>

A abordagem preferida é o transplante orto-tópico, no qual é removido o órgão nativo e é colocado o órgão do dador na mesma localização. Os dadores, inicialmente, começaram por ser cadáveres mas, atualmente, cada vez mais se realizam transplantes de dadores vivos. O transplante de dadores vivos tem como principal vantagem a maior oferta de órgãos, o que reduz o tempo de espera. Outra das vantagens é a possibilidade de ser feita cirurgia eletiva, em vez de emergência, o que reduz o tempo de isquemia fria.

Atualmente, segundo as normas de 2014 da *American Association for the Study of Liver Diseases* e da *American Society of Transplantation*<sup>26</sup>, o transplante hepático no adulto deve ser realizado quando estamos na presença de cirrose em estadio terminal decorrente de todas as causas ou insuficiência hepática aguda severa. Assim sendo, as principais indicações para transplante são: cirrose de qualquer etiologia complicada com ascite, hemorragia gastrointestinal resultante de hipertensão portal, encefalopatia, carcinoma hepatocelular primário (se lesão única  $\leq 5$  cm ou até três lesões  $<3$  cm), varizes esofágicas refratárias, doenças metabólicas hepáticas com manifestações sistémicas (como deficiência de alfa1-antitripsina, amiloidose familiar, doenças de armazenamento do glicogénio, hemocromatose, hipo-oxalúria primária, doença de Wilson), complicações sistémicas de doença hepática crónica (como síndrome hépato-pulmonar, síndrome hépato-renal ou hipertensão porto-pulmonar) e hepatite viral crónica. Atualmente, a hepatite C crónica e a hepatopatia alcoólica são as indicações mais comuns para transplante de fígado nos adultos, englobando cerca de 40% dos transplantes<sup>25</sup>. No caso das crianças, as indicações mais comuns são a atresia biliar e os distúrbios hereditários ou genéticos do metabolismo associados a insuficiência hepática, como a doença de Crigler-Najjar tipo I, a hemofilia, a hipercolesterolemia familiar, os distúrbios do ciclo da ureia e do metabolismo dos aminoácidos ou do lactato-piruvato, sendo que, nestes últimos, o transplante é o único tratamento que previne a deterioração iminente da função do sistema nervoso central.



Como em todos os procedimentos, é necessária uma seleção dos candidatos e uma alocação dos mesmos. Atualmente, o sistema MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) (tabela I) é o que se encontra em vigor e avalia a urgência do transplante. Este inclui valores de bilirrubina, creatinina, INR e, mais recentemente, sódio.<sup>25</sup>

Tabela I - <b>Score MELD</b> <sup>27</sup>	
Candidatos $\geq 12$ anos recebem um score MELD inicial de: $9,57 \times \text{Log}_e(\text{creatinina mg/dL}) + 3,78 \times \text{Log}_e(\text{bilirrubina mg/dL}) + 11,20 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 6,43$	
Se MELD inicial $> 11$ , recalcula-se MELD tendo em conta o valor de sódio: $\text{MELD} = \text{MELD}(i) + 1,32 \times (137 - \text{Na}) - [0,033 \times \text{MELD}(i) \times (137 - \text{Na})]$	
Regras adicionais: <ul style="list-style-type: none"> <li>- se bilirrubina, creatinina ou INR <math>&lt; 1</math>, utilizar o valor de 1,0</li> <li>- se creatinina <math>&gt; 4,0</math>; <math>\geq 2</math> tratamentos de diálise nos últimos 7 dias, ou 24 horas de hemodiálise veno-venosa contínua nos últimos 7 dias, considerar creatinina de 4,0</li> <li>- se Na <math>&lt; 125</math> mmol/L, usar 125 mmol/L</li> <li>- se Na <math>&gt; 137</math> mmol/L, usar 137 mmol/L</li> <li>- Atribuir <i>a priori</i> 22 pontos se: carcinoma hepatocelular, hipertensão porto-pulmonar, síndrome h�pato-pulmonar, polineuropatia amiloidótica familiar, h�per-oxalúria primária (que exige transplante fígado-rim), fibrose cística com doença hepática e casos específicos de colangiocarcinoma hilar</li> </ul>	

O transplante hepático apresenta algumas contraindicações<sup>25,26</sup>, nomeadamente: MELD  $< 15$ , doença cardíaca ou pulmonar severa, SIDA, abuso ativo de álcool ou de outras substâncias ilícitas, carcinoma hepatocelular com disseminação extra-hepática, sépsis ativa não controlada, anomalias anat micas que impossibilitem transplante hepático, colangiocarcinoma intra-hepático, neoplasia maligna extra-hepática, neoplasia maligna metastática para o fígado, hepatite fulminante com HT intracraniana  $> 50$  mmHg ou pressão de perfusão cerebral  $< 40$  mmHg, hemangiossarcoma, não adesão às orientações médicas e falta de suporte social.

# Terapêutica Imunossupressora

## ***Glucocorticoides***

Os glucocorticoides são fármacos amplamente utilizados nos transplantados. O seu mecanismo de ação consiste na supressão da ligação dos anticorpos e do complemento, no aumento da quantidade de interleucinas 10 e na diminuição das interleucinas 2, 6 e interferão gama. Habitualmente utiliza-se a hidrocortisona, a prednisona, prednisolona e a metilprednisolona nos transplantes. As principais desvantagens dos glucocorticoides são os seus efeitos adversos, nomeadamente diabetes, hiper-lipidemia, aumento da suscetibilidade a infeções, hipertensão e supressão adrenal no caso de tratamento prolongado<sup>28</sup>. Para além disso, os glucocorticoides aumentam a replicação do vírus da hepatite C<sup>29</sup>.

## ***Inibidores da calcineurina***

Os inibidores da calcineurina são fármacos frequentemente usados no transplante hepático.

A ciclosporina bloqueia a ativação das células T e inibe as funções das células B. Não afeta as células da medula óssea e, por isso, não provoca tantas infeções pós-transplante. O efeito lateral mais comum e grave é a nefrotoxicidade, que é reversível com uma redução da dose<sup>25</sup>.

O tacrolimus tem o mesmo mecanismo de ação da ciclosporina, no entanto é muito mais potente<sup>30</sup>. Outra das vantagens em relação à ciclosporina é a menor frequência de rejeição aguda, refratária e crónica, e diminuição das infeções bacterianas ou por citomegalovírus. No entanto, é mais tóxico do que a ciclosporina, apresentando também nefrotoxicidade e neurotoxicidade. O tacrolimus é quase todo metabolizado no fígado, ou seja, a disfunção hepática reduz a sua degradação e, por isso, no transplante hepático é necessário reduzir as doses<sup>25</sup>.

## ***Anti-metabolitos***

Tanto o micofenolato de mofetilo como a azatioprina atuam no metabolismo das purinas, impedindo consequentemente a replicação celular das células B e T<sup>31</sup>. Como efeitos laterais causam supressão da medula óssea e alterações gastrointestinais. O micofenolato de mofetilo tem uma eficácia superior à azatioprina quando usado em conjunto com os outros agentes imunossupressores.

### ***Inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)***

O sirolimus é estruturalmente semelhante ao tacrolimus, no entanto o mecanismo de ação é diferente. O sirolimus bloqueia a transdução de sinal do recetor da interleucina 2, inibindo a proliferação das células B e T. Pode ser usado como substituto dos inibidores da calcineurina quando estes provocam falência renal ou neurotoxicidade. Este fármaco tem também efeitos anti proliferativos, sendo útil nos pacientes com história de cancro. Os seus principais efeitos laterais são a trombose da artéria hepática e as hérnias incisionais. O everolimus é um derivado do sirolimus, apresentando efeitos adversos semelhantes.

### ***Anticorpos***

Os anticorpos não são usados por rotina no transplante hepático, no entanto são úteis na prevenção da rejeição causada por resistência aos esteroides e na reversão da rejeição aguda pós-transplante. Também são usados com o intuito de reduzir o uso dos inibidores da calcineurina e dos corticosteroides.

Os anticorpos existentes consistem nos anticorpos policlonais, como a globulina anti timócito e anti linfócito, que causam linfopenia, sendo o seu principal efeito lateral a febre.

O anticorpo monoclonal OKT3, dirigido contra as células T CD3, foi o primeiro anticorpo monoclonal a ser aprovado para os transplantes de órgãos sólidos. Os principais efeitos adversos deste fármaco são febre e diarreia, podendo causar edema pulmonar em casos mais graves. Outros anticorpos monoclonais utilizados são o basiliximab e o daclizumab, que são dirigidos contra o recetor da interleucina 2, impedindo a proliferação das células T<sup>32</sup>.

## **Transplante hepático como tratamento das metástases hepáticas do CCR**

Apenas 10-20% dos pacientes com metástases hepáticas são candidatos a resseção cirúrgica e a sobrevivência aos cinco anos é de cerca de 30-40%, sendo que a maioria dos doentes acaba por sofrer recorrência da doença<sup>33</sup>. As metástases hepáticas irresssecáveis têm um prognóstico ainda mais sombrio, com uma sobrevivência aos cinco anos inferior a 10% após o início da quimioterapia, que tem essencialmente um intuito paliativo e não curativo nestes casos. Atualmente, graças aos avanços na quimioterapia, nomeadamente com o uso dos inibidores do fator de crescimento endotelial, como o bevacizumab, a sobrevivência dos doentes aumentou de seis meses para cerca de dois anos<sup>34</sup> contudo, o prognóstico destes ainda pode ser melhorado, nomeadamente através do transplante hepático.

Até 1995 o transplante hepático era utilizado como forma de tratamento de metástases hepáticas, sendo a sobrevivência estimada de 62% ao fim do primeiro ano e de 18% ao fim de 5 anos<sup>34,35</sup>. Tendo em conta a escassez de órgãos, bem como a sobrevivência baixa aos 5 anos, esta deixou de ser uma indicação para transplante, sendo atualmente considerada mesmo uma contraindicação. No entanto, ao longo dos últimos 20 anos, vários avanços foram feitos ao nível do transplante hepático, quer graças aos avanços na imagiologia, que permite uma deteção mais acurada da doença extra-hepática, quer pelos avanços na terapêutica imunossupressora, com a introdução de fármacos com propriedades antineoplásicas, como é o caso dos inibidores mTOR. A sobrevivência global do transplante hepático aumentou assim cerca de 20-30%.<sup>34,35</sup>

O transplante hepático para tratamento de doenças malignas hepáticas é possível e tem um bom prognóstico, especialmente nos doentes com carcinoma hepatocelular. O transplante hepático para tratamento do carcinoma hepatocelular constitui cerca de 35% de todos os transplantes hepáticos realizados nos EUA<sup>36</sup> e a sua sobrevivência é de cerca de 70-80% aos 5 anos<sup>34</sup>.

## **Estudo SECA<sup>35</sup>**

Em 2013, Hagness *et al*<sup>35</sup> publicaram os resultados de um estudo prospectivo, no qual 21 pacientes com metástases hepáticas irresssecáveis foram submetidos a transplante hepático. Nesse estudo foram incluídos pacientes sem sinais de doença extra-hepática (comprovada por TC TAP, PET, assim como cintigrafia óssea), com excisão radical completa do tumor primário, com boa performance (ECOG 0 ou 1) e com, no mínimo, seis semanas de quimioterapia. O critério de exclusão foi, para além das contraindicações habituais do transplante hepático, a perda ponderal. Na admissão dos doentes para o transplante repetiu-se a TC de tórax e, quando esta era negativa, durante a cirurgia realizava-se laparotomia exploradora com análise dos gânglios linfáticos do ligamento hepático e do tecido adjacente. Se ausência de sinais de doença extra-hepática, o transplante era realizado.

Após o transplante, os doentes seguiram o protocolo de imunossupressão, que consistiu na indução com basiliximab, sirolimus (instituído logo no primeiro dia após o transplante), micofenolato de mofetilo e corticosteroides (iniciados um mês após o transplante). O *follow-up* mediano dos pacientes foi de 27 meses, sendo mensal no primeiro ano, trimestral no segundo ano e, a partir daí, semestral. Este seguimento incluía a realização de TC TAP trimestralmente no primeiro ano e de seguida semestralmente. Nenhum dos doentes foi submetido a quimioterapia adjuvante após o transplante e quando ocorreu recorrência do tumor, cada caso foi tratado individualmente.

Constatou-se uma mediana de lesões hepáticas de oito (intervalo variou entre 4-40 lesões metastáticas), um diâmetro das lesões de 4,5 cm (com um intervalo entre 2,8-13 cm), um CEA mediano de 15 µg/L e um intervalo de tempo entre a cirurgia de ressecção do tumor primário e o transplante hepático de 36 meses para metástases metácrônicas (consistem em metástases diagnosticadas após diagnóstico de doença primária) e 16 meses para metástases síncronas (diagnóstico concomitante com doença primária). A sobrevivência global foi de 95% no primeiro ano, 68% aos três anos e 60% aos cinco anos. Durante o *follow-up*, seis pacientes faleceram de doença disseminada, com uma mediana de 26 meses após transplante.

Através de uma análise estatística constatou-se que os fatores de mau prognóstico eram: diâmetro máximo do tumor acima de 5,5 cm; tempo de cirurgia entre ressecção do tumor primário e transplante hepático < 2 anos; CEA > 80 µg/L; doença em progressão no momento do transplante. Ao contrário do que seria de esperar, o número de metástases hepáticas não teve impacto na sobrevivência.

A taxa de recorrência da doença foi elevada, tendo 19 dos 21 pacientes estudados tido recorrência do tumor primário ou metastática após uma mediana de 6 meses. Esta taxa de recorrência elevada já era de esperar, visto que os doentes após transplante foram tratados com imunossuppressores e uma das principais complicações desta terapêutica, são as neoplasias. No entanto, uma proporção significativa das recorrências era pulmonar e acessível ao tratamento cirúrgico, por radiofrequência ou radioterapia, para além disso o seu desenvolvimento foi lento e, na maior parte das vezes, consistia em metástases solitárias.

Não se verificou nenhum óbito por complicações cirúrgicas. As principais complicações cirúrgicas verificadas foram a trombose da artéria hepática, estenoses arteriais, hemorragias, síndrome hêpato-renal e hérnias incisionais.

Numa investigação mais aprofundada deste estudo feita posteriormente (2014) por Foss *et al*<sup>34</sup> e após uma análise retrospectiva mais detalhada, constatou-se que 7 dos 17 pacientes que desenvolveram metástases pulmonares já apresentavam pequenas lesões nodulares no momento do transplante, no entanto, a presença desses nódulos pulmonares teve pouco impacto na sobrevivência, pois constatou-se uma sobrevivência de 80% aos cinco anos. Com estes dados, podemos concluir que as metástases hepáticas são a principal causa de morte (e não as metástases pulmonares).

### ***Quimioterapia vs Transplante***

Em 2015, Dueland *et al*<sup>87</sup> compararam os resultados obtidos por Hagness *et al*<sup>35</sup> (transplante hepático SECA) e por Tveit *et al*<sup>38</sup> (quimioterapia NORDIC VII). O estudo SECA, já referido, consistiu então no transplante hepático de 21 pacientes com metástases hepáticas de CCR. O estudo NORDIC VII foi um estudo randomizado de fase III, no qual participaram 47 pacientes que foram submetidos a quimioterapia nos esquemas: FLOX, FLOX e cetuximab ou FLOX intermitente e cetuximab contínuo. Após uma análise detalhada constatou-se que as características dos pacientes nos dois estudos eram semelhantes, exceto nos níveis de CEA - os indivíduos do estudo NORDIC VII tinham valores mais elevados (42 µg/L) do que no SECA (15 µg/L) - e no número de ciclos de quimioterapia - no NORDIC VII apenas fizeram um ciclo antes do estudo, enquanto que no SECA fizeram vários.

Quanto aos resultados obtidos, a sobrevivência livre de doença foi melhor com o transplante do que com quimioterapia apenas (10 meses vs 8 meses). Os locais de recorrência da doença foram diferentes também, sendo o pulmão o local de recorrência no caso dos transplantados e o fígado nos submetidos a quimioterapia. A sobrevivência global aos 5 anos foi claramente melhor nos doentes submetidos a

transplante (56% nos transplantados vs 9% nos que realizaram apenas quimioterapia) e, mesmo nos que tiveram melhor prognóstico dos que realizaram apenas quimioterapia, a sobrevivência foi bastante mais baixa do que nos transplantados (19% aos 5 anos nos 21 pacientes com melhor prognóstico no NORDIC VII). Nos casos em que houve recorrência da doença, a sobrevivência aos 5 anos foi de 53% nos transplantados, em contraste com os que foram submetidos a quimioterapia, nos quais apenas 3 dos 47 pacientes sobreviveram 48-51 meses, tendo os restantes falecidos antes dos 5 anos.

### ***Seleção dos candidatos a transplante***

Em 2006 Kappel *et al*<sup>39</sup> analisaram o material tumoral de 21 pacientes com metástases hepáticas de CCR irressecáveis, submetidos a transplante hepático entre 1983 e 1994. Desses 21 pacientes, dez deles apresentavam à data do transplante evidências histológicas de doença ganglionar (pN1) e onze não apresentavam evidências de metástases ganglionares (pN0). Através da detecção das micro metástases, pelo método de MASA, constatou-se que, dos 21 pacientes, onze deles tinham apenas mutação p53, dois tinham só mutação KRAS e dois tinham ambas; dos dez pacientes com pN1, quatro deles tinham p53 e os restantes não apresentavam mutações; dos onze pacientes com pN0, oito tinham mutação p53, dois deles tinham as duas mutações sendo que um deles tinha mutação KRAS tanto no tumor primário como na metástase hepática mas só tinha mutação p53 na metástase. Após um *follow-up* até 2003, foi comparada a taxa de sobrevivência sem recorrência e a sobrevivência global. Nos pacientes sem as micro metástases (sem mutação p53 ou KRAS) a sobrevivência foi de 100 meses sem recorrência, com uma mediana de 118 meses, enquanto que, naqueles com micro metástases detetadas pelo método MASA, a sobrevivência sem recorrência foi de apenas 8,6 meses, com mediana de 28 meses. Através destes dados, concluíram que a detecção genética das micro metástases nos gânglios linfáticos histologicamente negativos, pode ser uma mais valia na seleção de doentes com metástases hepáticas do carcinoma colorretal para o transplante hepático, uma vez que seleciona os pacientes que podem beneficiar mais deste tipo de intervenção.

Assim, como critérios de seleção de pacientes para transplante hepático como forma de tratamento das metástases do CCR, podemos incluir: ausência de doença extra-hepática (comprovada imagiologicamente pela TC TAP, PET e geneticamente pela análise de mutações p53 e KRAS), excisão completa do tumor primário previamente ao transplante, boa performance (ECOG 0 ou 1) e quimioterapia prévia.

## ***Escolha do fígado para transplante***

Os órgãos para transplante podem ser obtidos através de doadores cadavéricos ou de doadores vivos.<sup>25</sup> No caso dos fígados provenientes de cadáver, os critérios de seleção são: idade até 60 anos, em morte cerebral, hemodinamicamente estáveis, sem evidência de infecção bacteriana ou fúngica, serologias negativas para hepatite B ou hepatite C, oxigenação adequada, sem trauma abdominal e função hepática normal. Segundo um estudo de 2010<sup>40</sup>, parece haver correlação causal entre rejeição aguda e anticorpos anti-HLA específicos do doador no entanto, ainda não foi confirmada essa associação, sendo necessários estudos mais exaustivos. Quanto aos transplantes de órgãos com doadores vivos, o doador deve ter entre 18 e 60 anos, ser do mesmo tipo sanguíneo do recetor, não ter antecedentes de cirurgia abdominal extensa, ser saudável, ter relação genética ou emocional ao recetor e ter aprovação numa série de avaliações laboratoriais.

Atualmente, cerca de 50% dos transplantes são realizados como forma de tratamento de cancros hepáticos. Regra geral, os portadores de doença maligna hepática têm função hepática normal, ao contrário dos restantes transplantados que habitualmente possuem cirrose, com hipertensão portal, coagulopatias e disfunção renal. Assim, espera-se que os pacientes com doença maligna tolerem melhor órgãos cujas condições não sejam as ideais. Cerca de 3% dos fígados não são transplantados por não reunirem as condições de qualidade de órgão ou outros riscos associados no entanto, para os pacientes com cancro, estes podem ser usados, uma vez que o prognóstico destes pacientes é pior se não forem transplantados. Martins *et al*<sup>41</sup> sugerem que os critérios de inclusão de órgãos sejam então expandidos para estes doentes, podendo incluir órgãos de doadores mais velhos, fígados com tempo de isquemia mais longo, esteatose, serologia positiva para hepatite B, órgãos de doadores com risco mais elevado de doença infecciosa (visto que o uso dos inibidores da protease para hepatite C previne atualmente a evolução da doença para doença hepática terminal) e com história prévia de cancro.

Para além disso, e face à escassez de órgãos, Line *et al*<sup>42</sup> realizaram um procedimento experimental para aumentar o número de órgãos passíveis de transplante. Atualmente já é utilizada a hepatectomia em 2 tempos, de maneira a aumentar a ressecabilidade das metástases hepáticas. Esta técnica consiste na embolização da veia porta para expandir o fígado remanescente futuro. Recentemente, surgiu uma nova alternativa chamada (ALPPS - laqueação da veia porta associada à trans-seccção para hepatectomia em dois tempos) que consiste na divisão do fígado em duas partes, uma com as lesões metastáticas à qual é cortado o



fluxo de sangue, através da laqueação da veia porta e a outra, sem tumores ou com tumores tratados, que vai hipertrofiar. Numa segunda cirurgia (em regra, cerca de 7-14 dias após a primeira) é possível ressecar o segmento hepático que tinha os nódulos metastáticos e deixar um volume hepático compatível com uma vida normal. Habitualmente usa-se a divisão do fígado nos segmentos 1, 4, 5, 6, 7 e 8 para adultos e os segmentos 2 e 3 para crianças. Quando o tamanho do fígado é pequeno demais para o recetor pode ocorrer: disrupção sinusoidal e hemorragia, aumento da pressão portal e hiper-perfusão portal com isquemia arterial concomitante. A proporção do peso do enxerto para o peso corporal deve ser de, pelo menos, 0,8 para ser considerado seguro. A tensão portal tolerável é inferior ou igual a 20 mmHg. Através de um ajuste desta técnica, Line *et al*<sup>42</sup> tentaram expandir os segmentos hepáticos 2 e 3 do dador para que atinjam tamanho suficiente para transplante em adultos. Neste estudo utilizaram-se os segmentos 2 e 3 do fígado do dador e deixou-se um remanescente do fígado nativo do recetor para assegurar uma função hepática normal, enquanto os segmentos 2 e 3 hipertrofiavam (através de divergência do fluxo da veia porta) para a segunda cirurgia. Os critérios de inclusão foram uma boa performance (ECOG 0 ou 1), a presença de adenocarcinoma do cólon/reto verificado histologicamente, a existência de metástases hepáticas irresssecáveis sem sinais de doença metastática abdominal extra-hepática ou recorrência local através de PET/CT 4 semanas antes da entrada na lista de espera. Os doentes podiam ter até 3 lesões pulmonares ressecáveis e inferiores a 15 mm e foram submetidos a, pelo menos, 8 semanas de quimioterapia. Os parâmetros hematológicos, a função renal e o perfil hepático também teriam de estar normais (hemoglobina  $\geq 10$  g/dL, plaquetas  $> 75000/\mu\text{L}$ , bilirrubina 2 vezes abaixo do limite máximo normal, TGO e TGP cinco vezes abaixo do limite máximo normal, creatinina 1,25 vezes abaixo do limite máximo normal e albumina abaixo do normal).

Durante a fase de regeneração do enxerto, não foi administrada quimioterapia, apenas foi administrada imunossupressão: indução IV com basiliximab no dia 0 e no dia 4, corticosteroides desde o transplante, primeiro metilprednisolona em altas doses (250 mg no dia do transplante) e depois prednisolona 20 mg nos primeiros 28 dias, diminuindo a dose 5 mg a cada mês até retirar ou ficar com 5 mg se necessário, micofenolato de mofetilo desde o dia 1 e tacrolimus que, após as primeiras 2 semanas, foi substituído por sirolimus. No artigo de 2015<sup>42</sup> está descrito um caso submetido a este procedimento, com sucesso.

## Conclusão

Com a abordagem atual preconizada no tratamento do cancro colorretal, a sobrevivência livre de doença dos doentes com doença metastática é, na melhor das hipóteses, de cerca de 58% aos 5 anos<sup>13</sup> (com abordagem cirúrgica). Segundo os estudos pioneiros realizados por Hagness *et al*<sup>35</sup> o transplante hepático pode ser uma alternativa ao tratamento atual, visto que permite a inclusão de doentes que não estariam indicados para o tratamento cirúrgico (devido a amplo atingimento do fígado), tendo uma sobrevivência aos 5 anos sobreponível à exérese cirúrgica das metástases.

Tendo em conta que uma percentagem considerável de todos os transplantes hepáticos consiste em retransplantes e que, nesses casos, a sobrevivência é de 55% (sendo que, no caso de pacientes com hepatite C, a sobrevivência é ainda menor)<sup>35</sup>, o transplante hepático para tratamento de doença hepática metastática não apresenta eficácia inferior, logo, pode ser considerado uma terapêutica de primeira linha. No entanto, serão necessários estudos com uma população maior para validar a opção.

Para além disso, tendo em conta o avanço das técnicas, nomeadamente com a hepatectomia em dois tempos associada à laqueação da veia porta<sup>42</sup>, com um único fígado de dador cadavérico podemos transplantar dois doentes com doença maligna sem cirrose, aumentando assim o número de órgãos disponíveis para transplante. Serão necessários estudos adicionais de modo a comprovar a eficácia do procedimento sugerido por Line *et al*<sup>42</sup> antes que este possa ser aplicado na prática clínica, mas parece ser uma técnica promissora.

## Referências Bibliográficas

- 1 - Jegatheeswaran S, Mason J, Hancock H, Siriwardena A. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *JAMA Surg.* 2013; 148 (4): 385-391.
- 2 - Minami Y, Kawasaki T, Kudo M, *et al.* Treatment of large and/or multiple hepatic malignancies: open surgical approaches of radiofrequency ablation. *Hepatogastroenterology.* 2007; 54: 2358-2360.
- 3 - Topal B, Aerts R, Penninckx F Laparoscopic radiofrequency ablation of unresectable liver malignancies: feasibility and clinical outcome. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2003; 13: 11-15.
- 4 - Van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburst JM, *et al.* Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13 (5): 651-658.
- 5 - Ruers T, Punt CJA, Coevorden FV, *et al.* Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): Long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J Clin Oncol.* 2015; 33: suppl; abstr 350.
- 6 - Wong SL, Mangu PB, Choti MA, *et al.* American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (3): 493-508.
- 7 - Liang P, Wang Y, Yu X, Dong B. Malignant liver tumors: treatment with percutaneous microwave ablation-complications among cohort of 1136 patients. *Radiology.* 2009; 251 (3): 933-940.
- 8 - Shibata T, Niinobu T, Ogata N, Takami M. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer.* 2000; 89 (2): 276-284.
- 9 - Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, *et al.* Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res.* 2012; 32 (4): 1387-1395.
- 10 - Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, *et al.* Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015; 141 (3): 543-553.

- 11 - Gray B, Van Hazel G, Hope M, *et al.* Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol.* 2001; 12 (12): 1711-1720.
- 12 - Lam MG, Abdelmaksoud MH, Chang DT, *et al.* Safety of 90Y radioembolization in patients who have undergone previous external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 87 (2): 323-329.
- 13 - Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg.* 2004; 240 (3): 438-447.
- 14 - Poston GJ, Adam R, Alberts S, *et al.* OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (28): 7125-7134.
- 15 - Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, *et al.* (2008). Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol.* 2008; 26 (22): 3672-3680.
- 16 - NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; disponível em [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp); Consultado pela última vez a 2018/03/29.
- 17 - Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, *et al.* Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16 (8): 2138-2146.
- 18 - Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, *et al.* Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15 (3): 460-466.
- 19 - Hubert C, Sempoux C, Horsmans Y, *et al.* Nodular regenerative hyperplasia: a deleterious consequence of chemotherapy for colorectal liver metastases? *Liver Int.* 2007; 27 (7): 938-943.
- 20 - Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, *et al.* Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg.* 2003; 7 (8): 1034-1044.
- 21 - Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, *et al.* Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (13): 2065-2072.

22 - Kozloff M, Yood MU, Berlin J, *et al.* Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist*. 2009; 14 (9): 862-870.

23 - NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; disponível em [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf); Consultado pela última vez a 2018/03/29.

24 - Gomez D, Sangha VK, Morris-Stiff G, *et al.* Outcomes of intensive surveillance after resection of hepatic colorectal metastases. *Br J Surg*. 2010; 97 (10): 1552-1560.

25 - Chung RT, Dienstag JL. Liver Transplantation. McGraw Hill Education. Harrison's principles of Internal Medicina. 19<sup>th</sup> Edition. Volume 2. New York: McGraw Hill Education; 2015.

26 - Martin P, DiMartini A, Feng S, *et al.* Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014; 59 (3): 1144-1165.

27 - Alcorn, James B. Changes to OPTN Bylaws and Policies from actions at OPTN/UNOS Executive Committee Meetings July 2015-November 2015. Disponível em [https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1575/policynotice\\_20151101.pdf](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1575/policynotice_20151101.pdf) (2018/03/28).

28 - Toniutto P, Fabris C, Fumolo E, *et al.* Prevalence and risk factors for delayed adrenal insufficiency after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008; 14 (7): 1014-1019.

29 - Lake JR. Immunosuppression and outcomes of patients transplanted for hepatitis C. *J Hepatol*. 2006; 44: 627-629.

30 - Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, *et al.* Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; Oct 18 (4): CD005161.

31 - Everson GT. Everolimus and mTOR inhibitors in liver transplantation: opening the "box". *Liver Transpl*. 2006; 12: 1571-1573.

32 - Emre S, Gondolessi G, Polat K, *et al.* Use of daclizumab as initial immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function. *Liver Transpl*. 2001; 7 (3): 220-225.

33 - Kansas GP, Taylor A, Primrose JN, *et al.* Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012; 4: 283-301.

- 34 - Foss A, Lerut JP. Liver transplantation for metastatic liver malignancies. *Co-transplantation*. 2014; 19 (3): 235-244.
- 35 - Hagness M, Foss A, Line PD, *et al*. Liver Transplantation for Nonresectable Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 2013; 257 (5): 800-806.
- 36 - Samuel D, Colombo M, El-Serag H, Sobesky R, Heaton N. Toward optimizing the indications for orthotopic liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2011; 17: S6-S13.
- 37 - Dueland S, Guren TK, Hagness M, *et al*. Chemoterapy or Liver Transplantation for Nonresectable Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 2015; 261 (5): 956-960.
- 38 - Tveit KM, Guren T, Glimelius B, *et al*. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (15): 1755-1762.
- 39 - Kappel S, Kandioler D, Steininger R, *et al*. Genetic Detection of Lymph Node Micrometastases: A Selection Criterion for Liver Transplantation in Patients with Liver Metastases after Colorectal Cancer. *Transplantation*. 2006; 81 (1): 64-70.
- 40 - Waki K, Terasaki PI, Tamura S, *et al*. Association of donor-specific HLA antibody with acute rejection in living-donor liver transplantation: a possible evidence of humoral sensitization. *Transplantation*. 2010; 90 (2): 810.
- 41 - Martins PNA, Movahedi B, Bozorgzadeh A. Liver Transplantation for Unresectable Colorectal Cancer Liver metástases: A Paradigm Change?. *Annals of Surgery*. 2015; 262 (1): e12.
- 42 - Line PD, Hagness M, Berstad AE, *et al*. A Novel Concept for Partial Liver Transplantation in Nonresectable Colorectal Liver Metastases: The RAPID Concept. *Ann Surg*. 2015; 262 (1): e5-e9